

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THESE

N°

1176

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Elisabeth, Yvonne, Jeanne GARELLY

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 16 Mai 1936, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 29 Novembre 1963

LES TUMEURS MESENCHYMATEUSES
HYPOGLYCEMIANTES INTRATHORACIQUES

Président : Monsieur L. LEGER (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI^e

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1963

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Elisabeth, Yvonne, Jeanne GARELLY

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 16 mai 1936 à P A R I S

-:-

Présentée et soutenue publiquement le
le 29 novembre 1963

-:-

LES TUMEURS MESENCHYMATEUSES

HYPOGLYCEMIANTES INTRATHORACIQUES

-:-

Président : Monsieur L. LEGER (Professeur)

-:-

D. P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1963



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
LIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales (Cochin)	BROUET (G)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (M)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H)
	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C)
	{ COUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS pr.s. ch.
	{ ABELANET (R)
	{ BUSSET (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) { GOUYGOU (Ch)m.conf. { NEZELOFF (Ch.) { ORCEL (L) { PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) { VOURE'H (G) { BARBIER (P) { CHRISTOL (D) { Le MINOR (L) { TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. { BOURILLON (R) { CARTIER (P) { DREYFUS (J.Cl.) { GONNARD (P) { KRUH (J) { JEROME (H)
Biochimie médicale	{ PLAS -(F)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports }	{ BOIRON (M) { DENOIX (P) { MATHE (G) { SELIGMANN (M) { CIVATTE (J) { DUPERRAT (B) { LEDOUX-LEBARD (G) { BESSIS (M) { BILSKI-PASQUIER (G) { DAUSSET (J) { DUHAMEL (G) { COUJARD (R)pr.s.ch. { MAROIS (M) { RACADOT (J) { BESANÇON (F) { CORNET (A) { BOYER (J)pr.s.ch. { BLANCHER (G) { CORRE-HURST (Mme L) { SAPIN-JALOUSTRE (H) { BASTIN (R) { DUPONT (V)
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	

Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A) ALBAHARY (C) PERTUISET (B)
Médecine du travail	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique	(BREGREAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
Ophtalmologie	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Orthopédie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Oto-rhino-laryngologie	(GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie expérimentale..	(AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P.) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHÉ (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (F) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pathologie médicale ...	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P) { POLONOVSKI (C) { ROSSIER (A) { VIALATTE (J) { BOISSIER (J) { LECHAT (P) { BARLES (G) { DEJOURS (P) { DURAND (J) { GIRARD s.conf. { HUGELIN (A) { SCHERRER (J) { CHANTEUR (J) { GOUGEROT (L)m.conf. x pr.s.ch. x GREMY (F.)m.conf. x MILHAUD (G) x PELLERIN (P) x ROUCAYROL (J.Cl) x TUBIANA (M)m.conf. { KREIS (B) { MEYER (A) { RENAULT (P) { PICHOT (P) { DENIKER (P) { DUCHE (D) { FLAVIGNY (H) { LAPRESLE (J) { DELBARRE (F) { CERNEA (P) { CHAPUT(Mme A)m.c.agr. { GRELLET (M) { CHASSAGNE (P) { LAMOTTE (M) { MARCHE (J) { AUVERT (J) { MOULONGUET (A) { QUENU (L)
Pharmacologie	
Physiologie	
Physique médicale	
Pneumo-phtisiologie	
Psychiatrie ..	
Psychiatrie infantile	
Rhumatologie	
Stomatologie	
Thérapeutique	
Urologie	

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM. DEBEYRE (J)
----------	--------------------

	MM.
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE { BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

Avec toute mon affection

A tous les Miens

A tous mes Amis

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur L. LEGER

Professeur de Clinique chirurgicale à
la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Hommage respectueux

A Monsieur le Professeur J. DELARUE

Professeur d'Anatomie pathologique à
la Faculté de Médecine de Paris
Médecin-Chef de l'Hospice Paul Brousse
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a accueillie avec
bienveillance à la
Faculté

Hommage respectueux

A Monsieur le Professeur B. DUPERRAT
Mon Maître dans les Hôpitaux

En témoignage de ma
profonde reconnaissance

A Monsieur le Docteur SORS

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et guidée de
ses précieux conseils

LES TUMEURS MESENCHYMATEUSES
HYPOGLYCEMIANTES INTRATHORACIQUES

-:-:-:-:-

On connaissait depuis longtemps l'existence d'altérations extrapancréatiques en rapport avec une hypoglycémie : celle-ci, en général sévère, d'aggravation progressive, bien que coexistant le plus souvent avec un hyperinsulisme organique, (adénome, carcinome, ou hyperplasie langerhansienne diffuse), est également rencontrée en effet au cours d'affections telles qu'un cancer primitif du foie, plus rarement au cours d'affections telles qu'une tumeur surrénalienne, une insuffisance surrénalienne, hépatique ou hypophysaire.

La notion d'une hypoglycémie entraînée par une variété rare de tumeurs extrapancréatiques, désignées sous le terme général de tumeurs mésenchymateuses, apparaissait cependant un fait moins banal :

I - Le plus grand nombre de ces tumeurs étaient de siège abdominal :

- En 1939 : SECKEL présentait un fibrosarcome sous-diaphragmatique droit entraînant une hypoglycémie à 0,26 g par litre, en l'absence de toute lésion pancréatique.

- En 1942, ARKLESS publiait un cas de "rhabdomyome" sous-phrénique gauche, chez un

homme de 45 ans, coexistant avec des crises convulsives.

Sept ans après l'ablation de la tumeur, survenaient des épisodes hypoglycémiques, avec glycémie à 0,36 g, entraînant une mort subite.

L'autopsie montrait alors la présence d'un fibrosarcome thoracique gauche ; le pancréas et le foie étaient normaux.

- HINES, en 1943, décrivait un "liposarcome périthéliomateux rétropéritonéal" avec glycémie à 0,37 g par litre.

Une métastase hépatique survenait deux ans après résection de la tumeur, entraînant une rechute de l'hypoglycémie et la mort. Le pancréas était normal.

- En 1949, ROSENFELD découvrait une hypoglycémie chez deux de ses malades, associée à des pseudo-myxomes péritonéaux. Ces deux tumeurs étaient volumineuses et kystiques. Il n'y avait aucune altération pancréatique.

- En 1957, deux malades de SCHOLZ et WOOLNER étaient atteints d'une hypoglycémie grave entraînée par des tumeurs abdominales, toute lésion pancréatique ayant été éliminée.

- HOLTEN, en 1957, présentait un cas de tumeur rétropéritonéale hypoglycémiante, suivie d'une récurrence cinq ans après exérèse, avec rechute de l'hypoglycémie. Le pancréas était normal.

2 - Si la notion d'une hypoglycémie au cours des tumeurs abdominales apparaissait déjà un fait peu banal, l'existence de tumeurs mé-senchymateuses hypoglycémiantes intrathoraciques étaient encore beaucoup plus étonnante :

- C'est en 1930 que DOEGE décrivit pour la première fois une tumeur thoracique de ce type : "fibrosarcome" associé à des troubles psychiques qui diminuaient après lavements glucosés. L'hypoglycémie ne fut cependant pas recherchée ; c'est plus tardivement, lorsque ces tumeurs furent mieux connues, que l'on pensa à rattacher les troubles à leur véritable origine.

- MAHKOTA, en 1958, publiait deux cas de "tumeurs fibreuses" thoraciques s'accompagnant d'une hypoglycémie sévère.

- ANDREW, en 1958, présentait un cas de "fibrome intrathoracique" hypoglycémiant dont l'exérèse était suivie de guérison définitive.

- MILLER, en 1959, décrivait un mésothéliome fibreux de la plèvre droite chez une femme de cinquante neuf ans, avec glycémie à 0,20 g par litre.

3 - Parallèlement, plusieurs auteurs cherchaient à élucider le mécanisme de cette hypoglycémie :

- AUGUST et HIATT, en 1958, pratiquèrent des dosages de glucose sur une tumeur hypoglycémiante intra-thoracique.

- Plusieurs auteurs, parmi lesquels MILLER en 1959, BARJON en 1961, recherchèrent la possibilité de la sécrétion directe par la tumeur d'une substance hypoglycémiante.

- WHITNEY et MASSEY, en 1961, en étudiant un fibrosarcome rétropéritonéal associé à une hypoglycémie tentèrent d'expliquer celle-ci par l'action compétitive de diverses substances dans la tumeur.

4 - V. FRANTZ, en 1961, au cours d'une communication à la société d'anatomie pathologique de New-York, réunissait les principaux cas de tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes présentées jusqu'alors par les différents auteurs.

Cette étude synthétique, ainsi que les diverses observations, permettaient donc de reconnaître l'existence de ces tumeurs d'évolution lente :

- particulières par leur localisation :

- souvent abdominales, répondant soit à des fibrosarcomes rétropéritonéaux, soit à des tumeurs viscérales d'origine mésenchymateuse intéressant le rein, le foie ou l'ovaire

- parfois thoraciques

- particulières également :

- par l'hypoglycémie très sévère qu'elles entraînent, avec manifestations encéphaliques faisant parfois évoquer un accident vasculaire cérébral, hypoglycémie parallèle à l'évolution de la tumeur, ne disparaissant qu'après exérèse de celle-ci.

- par l'absence de lésion pancréatique ou de toute autre cause organique capable d'expliquer cette hypoglycémie.

Si la relation entre l'hypoglycémie et ces tumeurs fut assez facilement établie, il n'en fut pas de même en ce qui concerne l'explication exacte du mécanisme de cette hypoglycémie.

D'autre part, en raison de la grande taille de ces tumeurs, plane sur un grand nombre d'entre elles le doute d'une nature maligne. Le volume important et la suspicion de malignité ont parfois entraîné l'abstention thérapeutique.

Nous présentons dans cette étude un cas de tumeur mésoenchymateuse hypoglycémiant, thoracique droite.

L'étude de ce cas, comparée à celle de tous les autres cas de tumeurs thoraciques hypoglycémiantes rapportées dans la littérature, nous a permis d'établir la nature bénigne de ces tumeurs thoraciques : ce qui impose l'exérèse totale, seule susceptible d'assurer la guérison.

Elle nous a permis en outre, grâce aux techniques histochimiques, d'essayer de préciser le mécanisme de cette hypoglycémie.

OBSERVATION

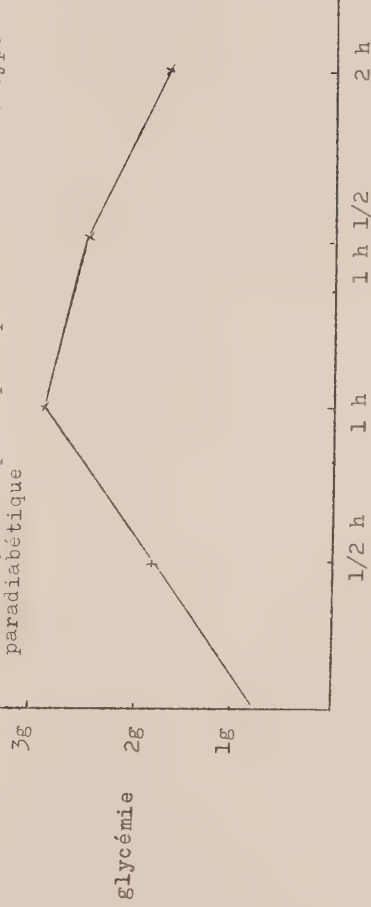
-:-

Madame FR... 54 ans, consulte en juin 1961, pour des troubles psychiques, qui entraînent son hospitalisation dans un établissement psychiatrique du Loiret. Quelques jours après son hospitalisation, Madame F.. présente des troubles qui vont jusqu'au coma et les examens paracliniques montrent une hypoglycémie à jeûn allant jusqu'à 0,28 g. Les troubles psychiques sont alors rapportés à cette hypoglycémie, d'autant que l'observation de la malade montre des tendances lipothymiques ayant débuté en janvier 1961. L'examen montre par ailleurs l'existence d'une tumeur thoracique pariétale droite, rétro-mammaire, très dure, de la taille d'une orange.

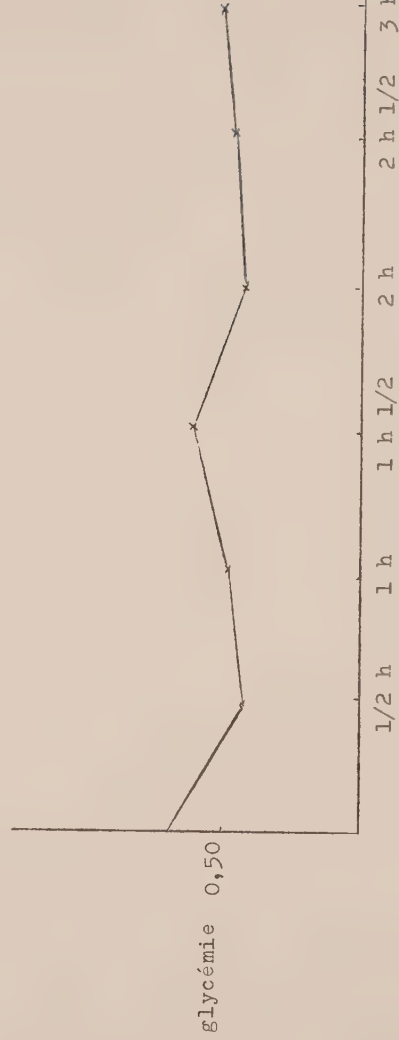
Cette tumeur a été découverte fortuitement 20 ans auparavant (1942), et n'a jamais inquiété la malade ; une radiographie du thorax montre qu'elle est également intrathoracique, occupant, de face et de profil, toute la partie moyenne du champ pulmonaire et les biopsies du prolongement extrathoracique ont montré qu'il s'agit d'une tumeur conjonctive bénigne de type fibroblastique.

Les malaises se répétant assez régulièrement, tous les mois environ, le matin à jeûn, l'existence possible d'un adénome pancréati-

Hyperglycémie provoquée paradoxalement de type
paradiabétique



Insuline 1/2 h 1 h 1 h 1/2 2 h
L'hypoglycémie provoquée fait chuter la glycémie à 0,21 g
par litre. En fin d'examen, la malade est comateuse



Le test au tolbutamide est en faveur d'une
hypoglycémie organique (Dr M. MAGDELAINE)

que est envisagée, et Madame F.. est envoyée à l'hôpital Cochin le 13 octobre 1961 pour exploration pancréatique.

Les troubles psychiques sont faits de confusion mentale, somnolence marquée, sueurs qui surviennent surtout le matin à jeûn. Pas de crampes épigastriques.

L'examen clinique, en dehors de la tumeur rétro-mammaire droite et d'une hépatomégalie modérée, ne montre rien de particulier. Malgré une asthénie marquée, il n'y a pas de pigmentation pouvant faire penser à une insuffisance surrénale lente.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

- glycémie à jeûn : 0,39 g
- Glycosurie des 24 h : négative.
- R.A. : 55 Vol.
- Ionogramme sensiblement normal, en particulier :
 - Cl : 95,5 mEq
 - Na : 140 mEq
 - K : 3,9 mEq
- Urée : 0,20 g
- Protides totaux : 68,5
- Taux de prothrombine : 0,30
- Amylasémie : 105 U.S.
- Amylasurie : 128 U.W.
- Lipase : 0,50
- Réaction de Lassus : négative
- Transaminase : 14 U SGST.
13 U SGOT.
- Calcémie : 105 MG.

La splénométrie montre une pression à 12.

La splénoportographie est normale.

Une nouvelle biopsie de la tumeur rétro-mammaire est faite le 24 octobre 1961, montrant qu'il s'agit d'une tumeur fibroblastique, cytologiquement bénigne, comme l'indiquent la grande rareté des mitoses et la richesse en fibres collagènes.

Les malaises hypoglycémiques cèdent grâce à l'absorption quotidienne de sucre (10 morceaux par jour environ), pour réapparaître à jeûn. Ainsi, la malade étant laissée à jeûn pour un examen bronchoscopique, voit réapparaître ses malaises allant jusqu'au coma, avec sueurs profuses, Babinsky bilatéral, glycémie à 0,35 g. Le coma cède à l'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique.

Un nouveau malaise survient le 3 décembre avec une glycémie à 0,35 g.

Dans ces conditions, une laparotomie est décidée aux fins d'exploration du pancréas.

La laparotomie a montré : (8.12.61)

- un foie augmenté de volume dont on fait une biopsie.
- un pancréas d'aspect normal ; deux biopsies, pratiquées l'une au niveau de la face antérieure de la tête, l'autre au niveau de l'isthme se révèlent normales à l'examen extemporané.

Une splénopancréatectomie gauche de réduction est pratiquée.

Suites opératoires normales avec élévation

de la glycémie.

L'examen histologique de la pièce de pancréatectomie a montré un pancréas normal (voir compte rendu histologique).

La biopsie du foie s'est révélée normale.

Mais la spléno pancréatectomie gauche n'a pas été suivie d'un résultat durable, et, en une quinzaine de jours, la glycémie s'est à nouveau abaissée à 0,45 g.

La malade est alors confiée au Dr. SORS (hôpital Laënnec), qui décide l'ablation de la tumeur thoracique.

L'intervention est pratiquée le 27.12.61, par le Pr. Ag. Cl. DUBOST :

- glycémie avant l'intervention à 9 h : 0,45 g
- une injection de 20 cc de sérum glucosé est faite au tout début de l'intervention.
- glycémie à 11 h 30 en cours d'intervention, la tumeur étant mobilisée mais non encore enlevée 1,75 g.
- glycémie en fin d'intervention, à 12 h 45 1,70 g. Il n'a pas été fait de sérum glucosé en per-opératoire.

La tumeur est volumineuse, bien limitée ; elle avait franchi la paroi thoracique, dans le cinquième espace, en englobant la cinquième côte en avant, et occupait une grande partie de l'hémithorax. La plus grande partie était développée dans la petite scissure en refoulant le poumon en haut et en bas sans le détruire. Il n'existait pas de pédicule mais la vascularisation était très marquée en superficie.

L'examen histologique montre une tumeur à cellules fusiformes ayant les caractères d'un mésothéliome.

Les suites opératoires seront marquées par l'apparition d'un hémothorax, favorisé par un traitement anticoagulant, la malade ayant présenté des signes de phlébite. Malgré l'arrêt immédiat des anticoagulants, les ponctions répétées, la mise en place d'un drain Monod, l'hémothorax va persister, avec fièvre et hémoculture positive au staphylocoque doré.

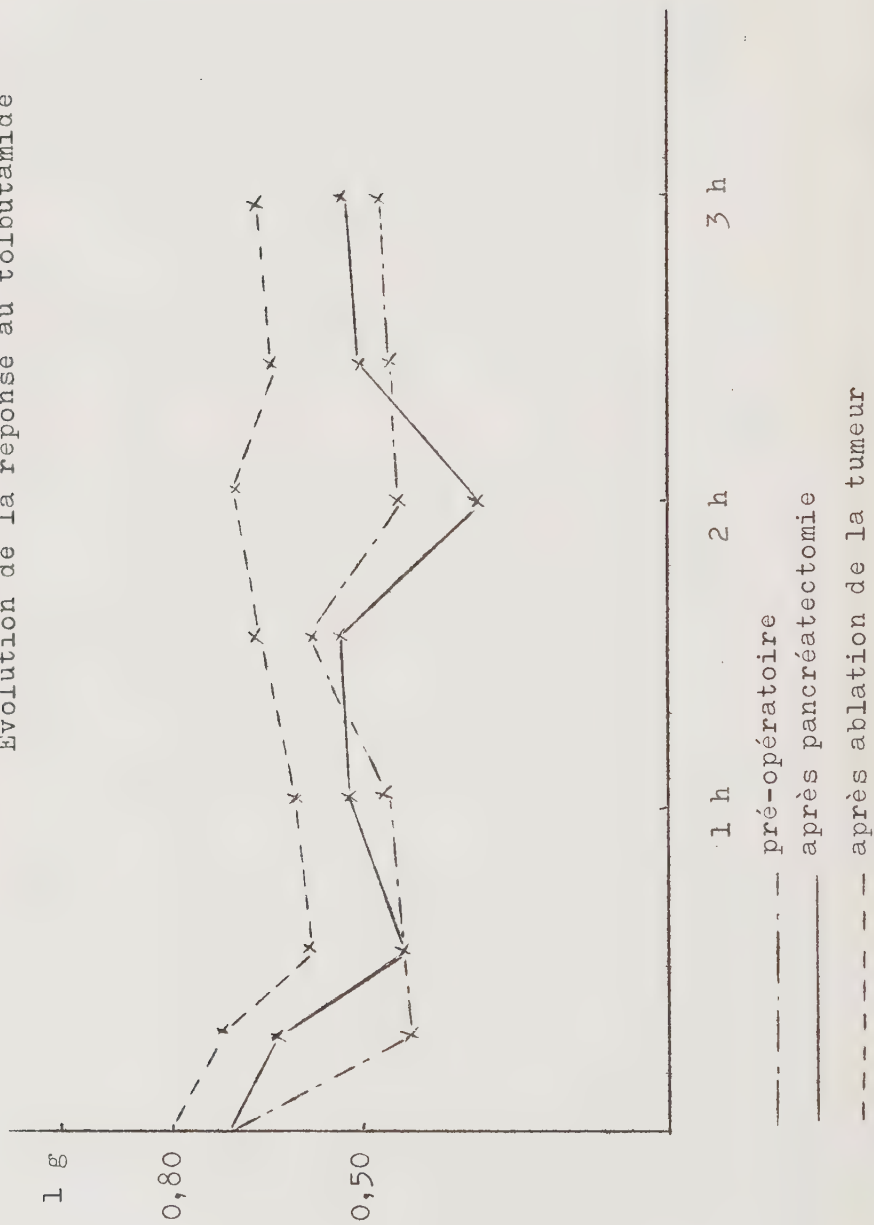
La mise à plat de la poche thoracique est donc décidée le 13.1.62, car il existe plusieurs foyers de suppuration : on pratique alors un décaillotage d'une poche postérieure qui tourne autour du poumon, et un drainage postérieur déclive ; sous l'influence des antibiotiques, la température reviendra à la normale en trois semaines. Le poumon reviendra à la paroi et une suture secondaire d'une large désunion permettra la cicatrisation.

En dépit de ces suites opératoires difficiles, la glycémie restera avec une remarquable constance au-dessus de 1 g par litre.

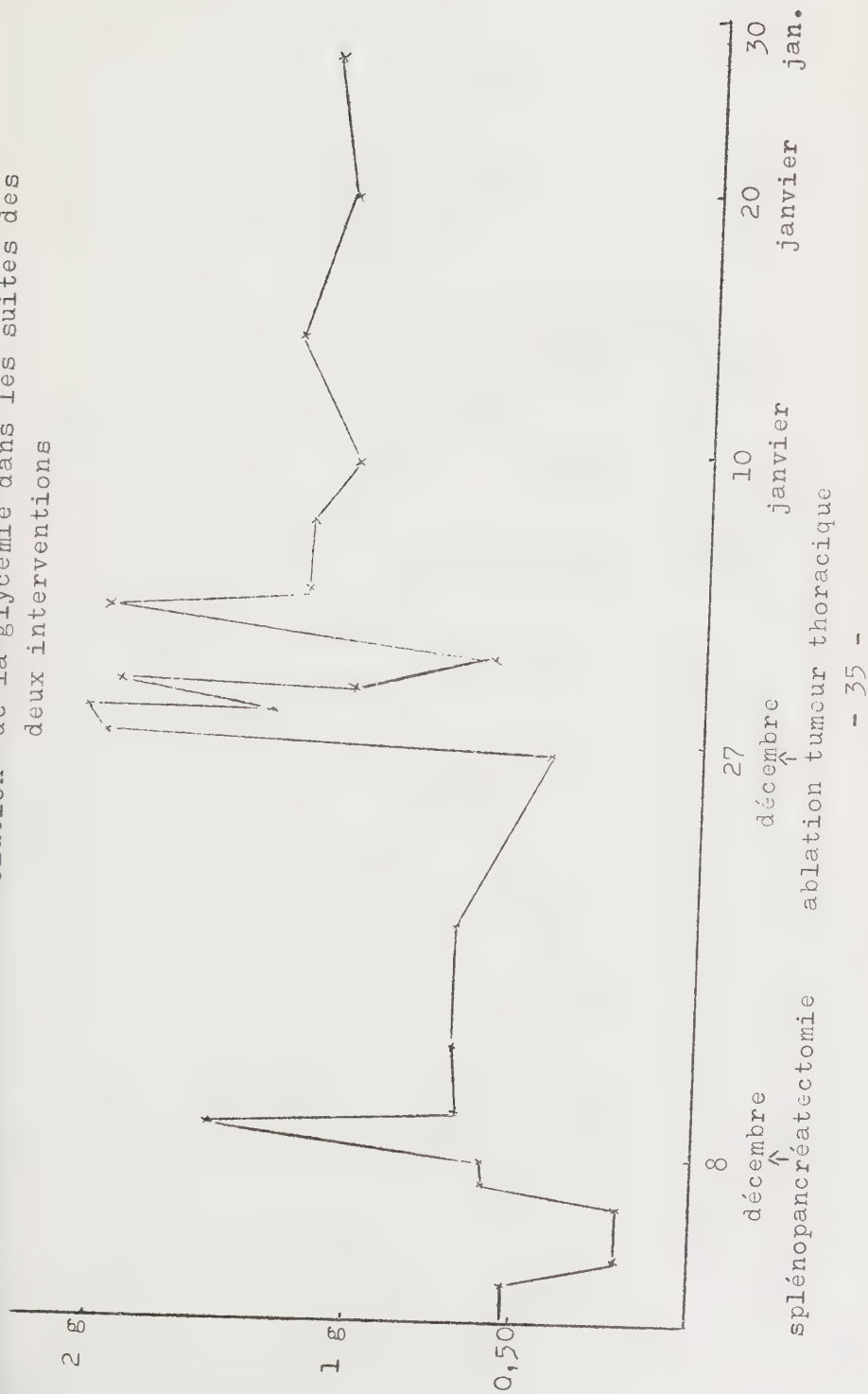
Le test au tolbutamide (2 mars 1962), et l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée (11 avril 1962), donnent des courbes pratiquement normales.

En résumé, il s'agit donc d'une malade de 54 ans, porteuse d'une tumeur thoracique asymptomatique depuis l'âge de 34 ans. Ce n'est qu'au bout de vingt ans d'évolution

Evolution de la réponse au tolbutamide



Courbe d'évolution de la glycémie dans les suites des deux interventions



ETUDE HISTOLOGIQUE

-:-

I - Matériel et techniques :

Les prélèvements ont été fixés immédiatement dans les mélanges suivants :

- Liquide de Halmi
- Formol-Baker
- Liquide de Bouin
- Liquide de Carnoy
- Liquide de Maximow

Techniques utilisées

a - pour la tumeur :

- méthodes générales et étude de la substance fondamentale
 - Azo-carmin de Heidenhaim
 - Van Gieson
- Etude de la trame réticulinique selon la méthode de GOMORI.
- Etude des noyaux :
 - coloration de Feulgen
 - coloration panoptique de Pappenheim.
- Etude de la substance intercellulaire
 - APS, bleu Alcyan, Fuchsine-paraldéhyde (recherche des mucopolysaccharides acides).
- Recherche du glycogène : carmin de Best.

- Détection des ribonucléines :
vert de méthyle pyronine
gallocyanine
- Recherche des groupements réducteurs :
technique de SCHMORL.
- Détection des protides sulfhydrylés :
DDD (méthode de BARNETT et SELIGMANN)
néotétrazolium (méthode de GOMORI).
- b - pour le pancréas :
 - cellules A : Azo-carmin de Schleicher
 - cellules B : Fuchsine-paraldéhyde
 - cellules A et B simultanément : panopti-
que de Pappenheim après oxydation
 - DDD
 - Néotétrazolium } détection des protides
sulfhydrylés

2 - Résultats

a - Tumeur :

- morphologiquement, la prolifération se dispose essentiellement en faisceaux tourbillonnants de cellules vaguement fusiformes. Celles-ci ont un noyau très différent de celui des fibroblastes : rarement allongé, plus souvent simplement ovoïde et arrondi la chromatine est relativement peu abondante, disposée en mottes irrégulières. Certains noyaux ont même un aspect vésiculeux; on observe des mitoses disséminées
- entre les fascicules, existent des cellules globuleuses, ovoïdes ou polygonales, dont le noyau est identique, et qui sont mê-

lées à des plasmocytes

- enfin, au centre des tourbillons cellulaires, s'observent de fréquentes différenciations de type adénoïde

- plusieurs particularités sont à signaler :

- la vascularisation est très abondante, par des capillaires de calibre irrégulier

- de nombreuses régions sont dissociées par des suffusions oedémateuses qui contiennent des éléments inflammatoires mono- et polynucléés

- de nombreux plasmocytes sont disséminés dans les fascicules tumoraux. Les colorations: panoptique de Pappenheim, bleu de toluidine tamponné, galloxyanine, permettent une différenciation très nette entre les plasmocytes et les cellules tumorales, dont les noyaux sont pauvres en chromatine

- surtout au pourtour des vaisseaux, le type fusiforme fibroblastique paraît parfois plus différencié : les noyaux se chargent alors d'une chromatine plus abondante

- profondément, dans certaines zones de la tumeur, on assiste à une différenciation franchement conjonctive, avec apparition d'une sclérose collagène

- la trame réticulinique : en petites fibrilles irrégulièrement dispersées dans les zones richement cellulaires, elle augmente dans les zones à différenciation conjonctive, où elle subit une métaplasie collagène

- les différenciations adénoïdes sont remplies d'une substance hyaline à caractériser : on retrouve d'ailleurs cette même substance dans la paroi des vaisseaux.

- Étude histochimique porte sur cette substance :

- elle est faiblement éosinophile. Son acidophilie est confirmée par son affinité pour le bleu d'aniline dans la technique de HEIDENHAIM

- elle ne contient pas de mucopolysaccharides : le PAS et la fuchsine-paraldéhyde ne mettent en évidence que la trame réticulinique. Le bleu Alcyan est négatif

- elle ne contient pas de ribonucléines

- en revanche, elle est riche en groupements réducteurs, et singulièrement en protides sulfhydrylés, comme le montrent les colorations au DDD et au néotétrazolium.

- Enfin, la recherche du glycogène est entièrement négative.

b - Pancréas :

- le fragment pancréatique à la coloration panoptique est subnormal. Certains îlots endocriniens sont plus développés que d'autres, et on observe une très discrète micronéogenèse, sans valeur formelle.

- Les cellules B sont en proportion normale dans les îlots.

- Les cellules A sont mal venues, vraisemblablement

blement en raison de l'anesthésie. D'après leurs caractères morphologiques, leur nombre n'est pas modifié

- néotétrazolium et DDD : un certain nombre de cellules B ont des granulations positives. Leur nombre n'est pas parallèle à la fuchsine-paraldéhyde, comme c'est la règle.

DISCUSSION

-:-

CARACTERES GENERAUX DES TUMEURS MESENCHY- MATEUSES HYPOGLYCEMIANTES

L'existence d'une tumeur de ce type doit donc être soupçonnée devant toute hypoglycémie chronique sévère, en l'absence d'une altération pancréatique ou de toute autre cause évidente.

L'étude d'ensemble des trente neuf cas de tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes exposés dans la littérature permet d'en préciser certains caractères communs :

I - Caractères cliniques :

- circonstances d'apparition : elles sont observées :

- dans les deux sexes avec une égale fréquence

- entre 23 et 82 ans, le plus souvent après la quarantaine

- les tumeurs sont volumineuses : ce volume est dans certains cas responsable de troubles de compression, ou d'une sensation de fatigue anormale

- en fait, bien souvent ces tumeurs n'entraînent aucune altération notable pendant de nombreuses années avant l'apparition des

troubles hypoglycémiques, et ne sont découvertes que par un examen radiologique systématique

- l'hypoglycémie n'apparaît en effet qu'au bout d'un très long temps d'évolution, lorsque la tumeur a atteint une taille suffisante

- elle est parallèle au développement de la tumeur, ne disparaissant qu'après excrèse de celle-ci, pour réapparaître lors des récidives

- elle est souvent très sévère, entraînant des troubles en imposant dans de nombreux cas pour des accidents d'ordre neurologique : épisodes confusionnels, convulsions, obnubilation allant jusqu'au coma

- ces troubles, par leur gravité et leur répétition, entraînent à la longue la mort du malade en l'absence d'excrèse de la tumeur.

2 - Les explorations biologiques manquent le plus souvent :

- outre l'hypoglycémie, atteignant 0,30 g par litre, parfois moins lors des accidents,

- l'hyperglycémie provoquée, lorsque cette épreuve est mentionnée, est normale ou de type paradiabétique.

3 - Les diverses observations signalent l'absence de toute lésion pancréatique, hépatique ou surrénalienne susceptible d'expliquer cette hypoglycémie.

4 - Sur le plan pronostique :

- alors que dans leurs localisations péritonéales ou rétropéritonéales, ces tumeurs sont le plus souvent malignes, entraînant des récidives ou des métastases dans des délais variables,

- dans leur localisation thoracique, ces tumeurs ont un pronostic bien différent .

Nous envisagerons maintenant le cas de ces tumeurs thoraciques exclusivement.

LES TUMEURS MESENCHYMATEUSES HYPOGLYCEMIANTES INTRATHORACIQUES

Treize cas de tumeurs thoraciques ont été cités dans la littérature, dont nous donnons un tableau d'ensemble. Nous en éliminons le cas d'ARKLESS, qui n'apparaît pas comme une tumeur primitive, mais comme une récidive thoracique d'une tumeur rétropéritonéale opérée sept ans auparavant.

Ces tumeurs ont reçu des noms variables suivant les auteurs : mésothéliome, fibrosarcome ; neurofibrosarcome, ce qui a entraîné une certaine confusion dans leur interprétation.

Pourtant, en dépit de la diversité de ces termes, elles sont réunies par des traits bien particuliers :

I - Elles ont une très longue durée d'évolution et n'entraînent pas d'altération de l'état général :

- vingt ans d'évolution dans notre cas,
- quarante sept dans celui du Dr COSTER :
"le malade, âgé de 67 ans, se sait porteur depuis l'âge de 20 ans d'une condensation localisée de la partie inférieure de l'hémithorax droit, sans autres signes qu'un hippocratisme digital marqué".

Ce n'est qu'en 1958 que surviennent l'hypoglycémie et une altération importante de l'état général, empêchant l'intervention.

- BARJON : l'examen, en dehors des signes d'hypoglycémie, ne montre qu'un hippocratisme digital.
- AUGUST et HIATT : la tumeur est découverte par un examen radiologique systématique, un an avant la première crise d'hypoglycémie ; le malade est par ailleurs floride.
- ROSSMAN : la tumeur est découverte à l'occasion de l'hypoglycémie ; le malade est en bon état général en dehors d'une asthénie.

La lenteur d'évolution, que nous avons déjà signalée à propos de l'ensemble des tumeurs mésoenchymateuses hypoglycémiantes, est donc particulièrement nette dans le cas des tumeurs thoraciques, ainsi que la longue conservation de l'état général.

2 - Toutes les radios publiées sont identiques :

- Tumeur volumineuse, occupant la base d'un hémithorax, unique, à limite supérieure convexe, homogène

- paraissant refouler les organes voisins sans les envahir ;

- médiane, s'étendant en arrière et en avant, plus souvent en arrière qu'en avant sur les clichés de profil

- paradoxalement, la situation sus-diaphragmatique de la tumeur peut la faire méconnaître, même si elle est volumineuse : tel est le cas de MILLER, où l'image radiologique a été interprétée comme une ascension d'une hémicoupole diaphragmatique.

3 - Les tumeurs, uniques et volumineuses, même lorsqu'elles ont été étiquetées sarcomes, n'ont jamais entraîné de métastases, sauf dans un cas très imprécis de KANTROWITZ, rapporté au cours d'une communication orale de V. FRANTZ à la société d'Anatomie pathologique de New-York.

Partout ailleurs, dans tous les cas ayant fait l'objet d'une exérèse complète, l'évolution apparaît favorable, du moins dans les délais d'observation fournis par les auteurs (six mois à trois ans).

Citons quelques cas de tumeurs non opérées :

- Deux malades de MAHKOTA ne sont pas opérés, en raison d'un coeur pulmonaire chronique ne permettant plus l'intervention ; la mort survient du fait de ce coeur pulmonaire chronique.

- de COSTER : au bout de 47 ans d'évolution, date à laquelle le malade est vu pour la première fois par l'auteur, l'altération terminale de l'état général n'a permis à aucun mo-

ment de pratiquer une exérèse de la tumeur. Le malade meurt un an et demi après, à la suite d'un épisode infectieux.

- BARJON : la tumeur n'est pas enlevée totalement ; un exitus brutal survient douze heures après une intervention exploratrice et une biopsie partielle de la tumeur.

La mort dans ces différents cas est donc survenue soit du fait de complications mécaniques ou infectieuses, soit du fait d'un choc hypoglycémique préopératoire ou consécutif à une biopsie partielle.

4 - L'aspect macroscopique à l'intervention montre une tumeur n'envahissant pas les tissus voisins ; mais les refoulant, apparaissant toujours encapsulée et lobulée.

Le point de départ pleural est signalé dans la plupart des observations, sous forme d'une base d'implantation étroite dans le cul-de-sac costo-vertébral, au niveau du diaphragme, au fond de la petite scissure ou entre les feuillets du ligament triangulaire du poumon, sauf dans les deux de KANTROWITZ et ROSSMAN, où les tumeurs paraissent d'origine nerveuse.

5 - Les comptes rendus histologiques ou les documents iconographiques sont, sauf dans ces deux cas, toujours les mêmes :

- Tumeur formée de cellules vaguement fusiformes, à noyaux arrondis ou ovoïdes, pauvres en chromatine, avec des différenciations pseudo-adénoïdes où l'on met en évidence une substance hyaline.

- Ces cellules sont mêlées à des cellules globuleuses indépendantes et à des plasmocytes.

- Il existe par places des suffusions oedémateuses, des zones de métamorphisme collagène, donnant dans une même tumeur des aspects variables, plus ou moins richement cellulaires.

- Toutefois, il existe dans tous les cas des irrégularités nucléaires, et des mitoses, mais sans monstruosité caractérisées.

Dans notre tumeur, où l'on pouvait craindre une malignité en raison de certaines anomalies nucléaires et de mitoses, nous avons fait pratiquer une culture de tissus par le Dr. LEJEUNE : la culture montre l'absence de monstruosité, confirmant la nature bénigne de ce mésothéliome thoracique.

Au total :

La confusion en ce qui concerne ces tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes intrathoraciques vient de ce que certaines d'entre elles ont été étiquetées sarcomes, avec d'ailleurs parfois des restrictions (fibrosarcome relativement bénin de MAHKOTA).

Mais la concordance de tous les caractères étudiés permet de penser logiquement qu'en fait la quasi-totalité de ces tumeurs, hormis celle de KANTROWITZ et de ROSSMAN, sont des mésothéliomes bénins. Encore faut-il signaler que la tumeur de ROSSMAN, étiquetée neurofibrosarcome, n'entraînait ni récédive ni signe d'hypoglycémie sept mois après l'intervention.

Cette notion est d'une importance capitale pour la sanction thérapeutique :

La grande taille ou le caractère malin supposé de la tumeur ont pu paraître dans certains cas contre-indiquer l'intervention. Or celle-ci est indispensable pour obtenir la guérison. En son absence, l'hypoglycémie ne peut que s'aggraver et entraîner une issue fatale.

La tumeur peut également, par son volume, entraîner de graves troubles de compression, et à la longue une altération de l'état général.

Par ailleurs, il faut souligner le caractère dangereux d'une intervention partielle ou d'une simple biopsie, risquant de provoquer un collapsus mortel par choc hypoglycémique, comme semblent le démontrer les observations de ZOLLNER et de BARJON.

En conséquence, le fait de savoir qu'il s'agit, en règle, de tumeurs bénignes malgré leur grande taille doit conduire à en proposer précocement l'exérèse complète de première intention.

Auteurs	Année	Glycémie	Diagnostic posé	Evolution
DOEGE	1930	?	fibrosarcome	va bien 3 ans après l'intervention
SKILLERN	1954	0,34 g	Adénocarcinome langerhansien à cellules fusiformes	aucune récurrence 27 mois après l'intervention
AUGUST	1958	0,32 g	Fibrosarcome	opéré: va bien 11 mois après
MAHKOTA	1958	"basse"	Fibrosarcome relativement bénin	non opérés; morts par coeur pulmonaire chronique
MAHKOTA	1958	"basse"	fibrome	
ZOLLNER	1959	0,45 g	neurinome malin	biopsie partielle; choc hypoglycémique mortel
MILLER	1959	0,20 g	mésothéliome fibreux	aucune récurrence 1 an après l'intervention

Auteurs	Année	Glycémie	Diagnostic posé	Evolution
ANDREW	1959	0,22 g	fibrome intra-thoracique	va bien 6 mois après l'intervention
ROSSMAN	1959	0,36 g	neurofibrosarcome	va bien 7 mois après l'intervention
PAULSON	1961		mésothéliome	
BARJON	1961	0,28 g	fibrome jeune	choc hypoglycémique mortel après biopsie
KANTROWITZ				métastase crânienne hypoglycémie quelques mois après intervention
de COSTER	1961	0,26 g	fibrome ou neurofibrome	non opéré; mort après épisode infectieux.

ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE
MECANISME DE L'HYPOGLYCEMIE

-:-

Si l'hypoglycémie peut être facilement rattachée à ces tumeurs, son mécanisme, par contre, soulève de nombreux problèmes. Diverses théories ont été en effet émises pour l'expliquer, qu'il s'agisse de tumeurs thoraciques ou abdominales :

I - Théorie mécaniciste, soutenue par Mc NAUGHTON et SECKEL, pour lesquels il se produirait :

- soit une excitation mécanique du vague par la tumeur, entraînant une hypersécrétion d'insuline par le pancréas

- soit un blocage de l'influx sympathique du foie, réduisant la glycogénolyse ; Mc NAUGHTON rappelle à ce sujet les travaux d'EVANS, qui, en lésant le sympathique du foie, provoque une hypoglycémie.

Cette théorie, pouvant se discuter pour les tumeurs abdominales, ne peut guère s'appliquer aux localisations thoraciques, car on ne retrouve aucune hypoglycémie dans les diverses tumeurs du médiastin qui contractent des rapports avec le pneumogastrique.

2 - Rôle d'une consommation excessive de glucose par la tumeur : il est en effet bien

connu que les tissus néoplasiques possèdent une activité glycolytique intense :

- SELLMAN et ses collaborateurs trouvent dans leur tumeur une forte teneur en glycogène : 1,5 g pour 100 g de tumeur, chiffre plus élevé que celui noté dans le sarcome de Rat pris comme élément de comparaison.

- AUGUST et HIATT pratiquent des dosages d'acide lactique dans le sang artériel et dans le sang veineux de leur tumeur, et notent :

- dans le sang artériel : 20,3 mg/100 ml
- dans le sang veineux : 44,8 mg/100 ml

Cette tumeur par ailleurs consomme peu d'oxygène : 8 microlitres par gramme de tissu et par heure. Il pourrait donc s'agir d'une intense glycolyse anaérobie. La chute très rapide de la glycémie observée dans le test de tolérance au glucose préopératoire concorderait bien avec une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose.

- BARJON et LABAUGE : la lactacidémie veineuse de la tumeur est normale, mais le contenu en acide lactique de la tumeur est élevé (6,77 g pour 4,66 kg).

La tumeur stockerait donc ou consommerait une très grande quantité d'hydrates de carbone, et sa grande taille expliquerait l'importance de l'hypoglycémie.

Plusieurs faits cependant ne sont pas en faveur d'une telle hypothèse :

- Les résultats ne sont pas notés de façon constante : le glycogène est indosable dans la tumeur de BARJON. et n'est pas retrouvé dans la nôtre par les méthodes histochimiques.
- L'excès de consommation du glucose par la tumeur devrait entraîner une hypoplasie Langerhansienne réactionnelle, qui n'a jamais été retrouvée.
- Il est difficile de penser qu'une hyperglycolyse intratumorale soit, à elle seule, responsable de l'hypoglycémie, étant donné l'importance des mécanismes régulateurs destinés à pallier in vivo cette éventualité.
- De plus, beaucoup de tumeurs de grande taille, même de nature fibroblastique, n'entraînent aucune hypoglycémie.

3 - Production d'une substance hypoglycémianté par la tumeur : c'est là en effet le mécanisme le plus vraisemblable, et cette hypothèse s'appuie sur un grand nombre d'arguments :

- des arguments indirects éliminent toute action du pancréas :

cliniquement, d'après les observations de MILLER et la nôtre, l'hémi pancréatectomie n'entraîne aucune modification durable de la glycémie. Il n'existe donc pas d'hyperinsulinisme langerhansien. L'hypoglycémie ne peut s'amender qu'après ablation de la tumeur.

Toutes les observations qui font mention d'une exérèse notent une poussée hypergly-

cémique post-opératoire. Ceci peut s'expliquer si la tumeur a suppléé le pancréas par la sécrétion d'une substance hypoglycémisante, entraînant une mise au repos fonctionnelle de cette glande. La levée brutale de cet mise au repos explique la poussée hyperglycémique post-opératoire.

Les tests au tolbutamide, pratiqués par le Dr MAGDELAINE, pour notre malade, confirment que l'hypoglycémie n'est pas d'origine pancréatique : les anomalies notées étaient aussi marquées avant et après hémi-pancréatectomie. Seule l'exérèse de la tumeur thoracique a ramené les tests à la normale.

Enfin, tous les examens histologiques, dans les diverses observations, ont signalé l'intégrité du pancréas.

- Par contre, il existe de nombreux arguments directs en faveur d'une sécrétion par la tumeur d'une substance hypoglycémisante :

a - Plusieurs auteurs ont décelé une activité de type insulinique dans leurs fragments tumoraux : la méthode la plus fréquemment utilisée pour cette recherche a été celle de VALLANCE-OWEN, mesurant la capacité d'un organe à provoquer la fixation de glucose par un diaphragme de Rat isolé, et s'exprimant en "unités d'insuline". Malheureusement, beaucoup d'autres techniques ont été employées (techniques de WILLEBRAND, de GOLDFREEN, de BIEGELMAN), rendant plus difficile la comparaison des résultats.

MILLER et ses collaborateurs trouvent dans leur tumeur une activité insulinique de 20 unités pour toute la tumeur (méthode de WILLEBRAND). Ils remarquent cependant que les extraits tumoraux font diminuer la quantité de glycogène contenue dans un diaphragme de Rat, à l'inverse de l'insuline. L'agent hypoglycémiant sécrété serait donc une substance autre que l'insuline.

BARJON trouve une activité de 4,6 unités d'insuline au total pour une tumeur de 4,60 kg.

VOLK : 1,8 unités par kg de tumeur.

AUGUST et HIATT notent également une activité insulinique dans leur tumeur thoracique :

0,5 U/g de tissu dans les zones fibreuses

0,005 U/g de tissu dans les zones cellulaires.

Il semble donc exister, comme le signalent également VOLK et BARJON, des variations dans l'intensité de l'activité insulinique de la tumeur suivant les zones tumorales.

Le problème se complique du fait que plusieurs auteurs mentionnent l'absence de toute activité insulinique dans leurs tumeurs : HOWARD, KIPFER, NEWIUS, SCHOLZ, SEKEL.

WHITNEY et MASSEY ont expliqué ces divergences en étudiant un fibrosarcome rétro-péritonéal :

- ils pensent que l'activité insulinique

est due à une substance qu'ils appellent le stimulateur, non dialysable, de thermostabilité difficile à apprécier.

- De plus, il existe dans la tumeur une substance inhibitrice de la précédente, thermostable et dialysable. Cette action inhibitrice, qui prédominerait pendant longtemps, expliquerait la négativité de certains résultats, la production de la substance stimulante ne survenant que lorsque la tumeur a atteint une très grande taille.

b - L'aspect histologique, l'étude histochimique de notre tumeur, apportent de nombreux arguments en faveur de la sécrétion d'une substance hypoglycémisante :

- les colorations de routine montraient déjà la présence extrêmement fréquente d'une substance à l'intérieur des formations adénoïdes

- cette substance n'est pas colorée par la fuchsine-paraldéhyde ; mais ceci n'est pas un argument permettant d'éliminer l'hypothèse de la sécrétion d'un produit à activité insulinique : si la fuchsine-paraldéhyde met électivement en évidence les cellules B des îlots de Langerhans, c'est parce qu'elle en colore les granulations, support de l'insuline mais non l'insuline elle-même : ce n'est pas un réactif des protides sulfhydrylés.

- Au niveau du pancréas, l'examen des cellules B a montré d'ailleurs qu'il n'y avait pas de parallélisme entre la coloration à la fuchsine paraldéhyde d'une part,

et les colorations au DDD et au néotétrazolium d'autre part : seules ces dernières mettent électivement les protides à groupement SH, entrant dans la composition de l'insuline.

- Si la réaction à la fuchsine-paraldéhyde est négative au niveau des formations adénoïdes de la tumeur, en revanche les réactions au DDD et au néotétrazolium sont fortement positives.

La sécrétion par la tumeur d'une substance hypoglycémiante proche de l'insuline est donc l'hypothèse la plus vraisemblable.

Par contre, il semble assez difficile de préciser la nature exacte de cette substance en cause :

1 - Pour SKILLERN, il s'agit d'une sécrétion d'insuline :

Etudiant deux tumeurs à cellules fusiformes hypoglycémiantes, l'une abdominale, l'autre intrathoracique, cet auteur note, dans les cellules bordant les formations adénoïdes de la tumeur abdominale, des granulations colorées en bleu par l'hématoxyline-phloxine de Gomori, semblables aux colorations des cellules B des îlots de Langerhans.

SKILLERN conclut qu'il s'agit, aussi bien pour la tumeur thoracique que pour la tumeur abdominale, d'un adéno-carcinome Langerhansien à cellules fusiformes, peu différencié, simulant morphologiquement un sarcome, sécrétant de l'insuline.

KARSH et FREEDMAN ont d'ailleurs montré qu'une tumeur pancréatique pouvait subir une métaplasie à cellules fusiformes : ils ont noté dans une métastase hépatique d'un adénocarcinome Langerhansien connu, des zones de cellules fusiformes coexistant avec des cordons de type glandulaire net, contenant les mêmes granulations Gomori positives que l'adénocarcinome Langerhansien primitif.

2 - Il est cependant difficile de penser que la substance sécrétée soit bien de l'insuline, en effet :

- La technique à l'hématoxyline-phloxine de Gomori n'est pas plus spécifique des protides sulfhydrés que la fuchsine-paraldéhyde. Rappelons que ces deux colorations ne mettent en évidence que le support de l'insuline dans les îlots de Langerhans.

- Les tumeurs ne peuvent être de nature pancréatique, car il s'agirait alors de tumeurs sur pancréas ectopiques : or celles-ci sont exceptionnelles. De plus, il n'a jamais été signalé de cas de pancréas ectopique intrathoracique.

- Dans le cas particulier de notre tumeur intra-thoracique, la culture de tissus et l'étude chromosomique pratiquées par le Dr LEJEUNE, ont formellement démontré sa nature mésothéliale composée de cellules rondes et de cellules fusiformes.

- MILLER a montré expérimentalement qu'à la différence de l'insuline, la substance sécrétée diminuait la teneur en glycogène du diaphragme de Rat.

- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée pratiquée chez notre malade a donné un résultat paradoxal : elle était de type paradiabétique.

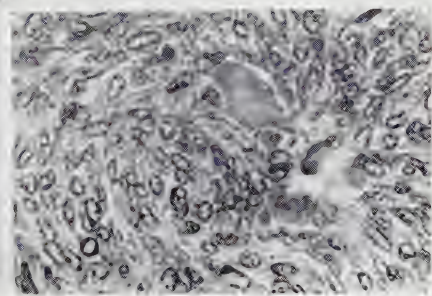
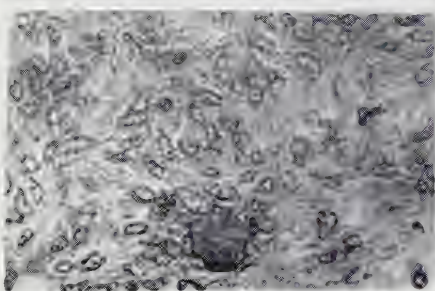
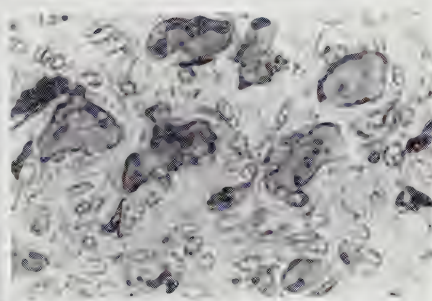
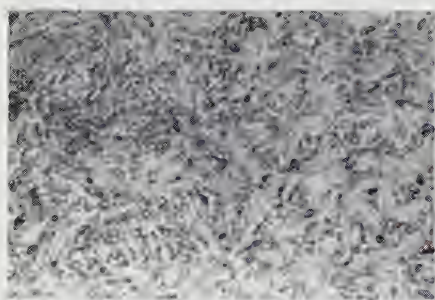
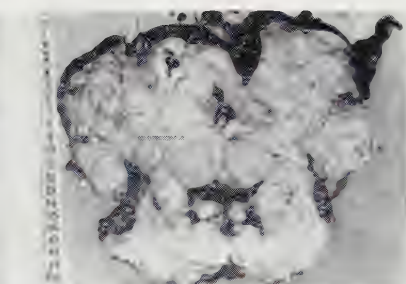
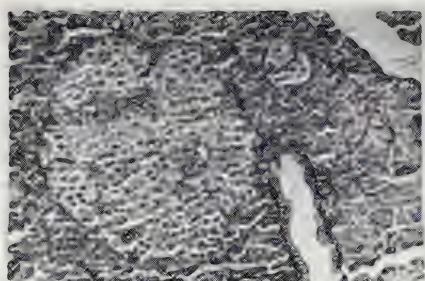
AU TOTAL :

Il est donc certain que la tumeur de notre malade sécrétait une substance hypoglycémiant ; c'est également, parmi les diverses hypothèses envisagées, le mécanisme le plus vraisemblable pour le cas des autres tumeurs.

Cette substance hypoglycémiant a des caractères histochimiques comparables à ceux de l'insuline, en particulier la richesse en protides sulfhydrylés, bien mise en évidence grâce aux colorations par le DDD et le néotétrazolium.

Cependant, cette substance ne doit pas être identique à l'insuline, n'ayant pas exactement les mêmes actions sur l'ensemble du métabolisme glucidique, comme le montrent certains faits expérimentaux, et les divers examens biologiques pratiqués chez notre malade.

Pancréas Aspect d'un îlot de Langerhans normal	Aspect macroscopique de la tumeur.
Vue d'ensemble de la tumeur : colo- ration Azocarmin de Heidenhaim Prolifération faite de cellules fusiformes à noyau ovoïde	Tumeur Coloration Azocarmin de Heidenhaim : pré- sence de nombreuses formations adénoïdes remplies d'une substance cyanophile
Formations adénoïdes de la tumeur Coloration néotétrazolium prenant inten- sément les colorants des protides sulfhydrylés	Tumeur autres formations adénoïdes colorées par le néotétrazolium



CONCLUSIONS

-:-

Les causes d'hypoglycémie organique sont nombreuses. Le plus souvent rencontrées au cours d'un hyperinsulisme organique, une hypoglycémie peut également être due à d'autres origines telles que : tumeurs hépatiques ou surrénaliennes, insuffisances hépatique, surrénalienne ou hypophysaire.

1 - Une hypoglycémie au cours de tumeurs mésenchymateuses intrathoraciques avec intégrité du pancréas constitue déjà un fait plus curieux.

- Etudiées pour la première fois en 1930 par DOEGE, les tumeurs hypoglycémiantes intrathoraciques ont été, depuis, signalées par plusieurs auteurs.

- SKILLERN en 1954 présentait un cas de tumeur thoracique s'accompagnant d'une hypoglycémie sévère.

- AUGUST et HIATT, en 1958, publiaient un cas de tumeur thoracique ayant une activité insulinique.

2 - Nous avons présenté dans cette étude un cas de mésothéliome pleural hypoglycémiant, dont l'examen précisait la structure ; cellules fusiformes à noyau pauvre en chromatine, mêlées à des cellules globu-

leuses et à des plasmocytes. Il existe de nombreuses formations adénoïdes contenant une substance dont les caractères histochemiques sont proches de ceux de l'insuline.

3 - A propos de ce cas, nous étudions les différentes tumeurs thoraciques hypoglycémiantes présentées dans la littérature, au nombre de treize :

Ces tumeurs, comme toutes les tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes, entraînent une hypoglycémie sévère, d'évolution parallèle à celle de la tumeur. Elles ont cependant des caractères différents de ceux des tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes abdominales :

- Il s'agit, en règle, de mésothéliomes pleuraux bénins dont l'aspect radiologique est caractéristique : tumeurs homogènes, massives, occupant la base d'un hémithorax, refoulant les organes voisins sans les envahir. L'histologie confirme la nature bénigne de ces mésothéliomes thoraciques.

- La durée d'évolution est particulièrement lente, avec bonne conservation de l'état général.

- Ces tumeurs n'entraînent ni récurrences ni métastases après exérèse, seule sanction thérapeutique à envisager pour amener les troubles hypoglycémiques.

4 - Ces tumeurs sont donc, en règle, des tumeurs bénignes dont la connaissance implique l'exérèse totale de première intention, le plus tôt possible, en l'absence de

laquelle l'hypoglycémie ne peut que s'aggraver et entraîner des accidents mortels. Il faut par ailleurs éviter formellement toute biopsie ou exérèse partielle, risquant de provoquer la mort par choc hypoglycémique.

5 - Le mécanisme de l'hypoglycémie a posé plusieurs problèmes :

- Celui d'une excitation du sympathique comprimé par la tumeur, entraînant une hypersecrétion d'insuline par le pancréas.
- Celui d'une consommation excessive de glucose par la tumeur.
- Celui de la production directe d'une substance hypoglycémiante par la tumeur, hypothèse la plus vraisemblable :

- Une activité de type insulinique a été retrouvée au niveau d'un certain nombre de ces tumeurs.

- Dans la nôtre, l'étude histochimique a mis en évidence la richesse du produit de sécrétion et protides sulfhydrylés. Il s'agit donc d'une substance proche de l'insuline.

6 - La substance sécrétée, bien que voisine de l'insuline, ne doit cependant pas être l'insuline elle-même, n'ayant pas exactement les mêmes actions sur l'ensemble du métabolisme glucidique.

Vu :
Le Président :
Signé : L. LEGER

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- Von D. ANDREW, I. GORANOW et
G. KRASTINOW
Hypoglykämie bei einem intrathorakal
gelagerten fibrom ; endokrinologie
Bd 38 1959, p.167-174.
- J. Thomas AUGUST and Howard HIATT
Severe hypoglycemia secondary to a
non pancreatic fibrosarcoma with in-
sulin activity.
New England journal of medecine
2 janvier 1958, vol. 258, n°1,
p.17-20.
- P. BARJON et R. LABAUGE
Les tumeurs mésenchymateuses hypo-
glycémiantes.
Presse médicale, 25 décembre 1961,
p. 2635.
- A. de COSTER, M. PAYFA, R. BELLENS,
V. CONARD, P.A. BASTENIA
Tumeur intrathoracique et hypoglycémie.
Journal français de médecine et de
chirurgie thoraciques, séance du
15 octobre 1961.
- DOEGE
Fibrosarcome du médiastin.
Annals of surgery 1930, 92, p.955.

- V. FRANTZ

Extrapaneareatic tumors associated
with hypoglycemia
Bulletin of N-Y Academy of medecine;
janvier 61, 37 n. I p.73-75.

- HOLTEN

Hypoglycemia inducing tumor resem-
bling spindle-cell sarcoma.
Acta medica scandinavia 1957, 157,
p.97-102.

- JAMA 1961, (21.10:61) ; vol. 178, n°3,
p.323 : Tumeurs extrapancréatiques
et hypoglycémie.

- Robert S. KARSH, Harold FREEDMAN et
Hermann T. BLUMENTHAL

Functionnal islet-cell carcinoma
metastazing as spindle cell tumor.
American journal of medecine, avril
61, p.619-623.

- Leo LOWBER

Hypoglycemia-producing extrapaneareatic
neoplasms ;
American journal of clinical patholo-
gy, mars 1961, vol.35, n.3, p.233-243.

- MAHKOTA

Spontane hipoglikemije pti obseznik
tumorjic pljuc (spontaneous hypogly-
cemia caused by large mesenchymatous
tumors of the lungs).
Zdravotnika Vestni, 27, p.326-330,
1958.

- Don R. MILLER, Robert E. BOLINGER,
David JANIGAN, James CROCKETT, Stanley
R. FRIESEN

Hypoglycemia due to non pancreatic

mesodermal tumors.

Annals for surgery oct. 1959,
p.684-696.

- K.A. NESBITT, J.T. BOSWELL,
M.A. de JESUS-GONZALES, S.S. SARKISIAN
Malignant mesothelioma associated
with hypoglycemia.
American journal of clinical patho-
logy, 1958, vol.30, p.148-157.
- Milton R. PORTER, Virginia K. FRANTZ
Tumors associated with hypoglycemia,
pancreatic and extrapancreatic.
American journal of medecine dec.
1956, p.945-961.
- ROSENFELD
Pseudomyxosarcome péritonéal, 4 cas
inhabituels.
Archives of pathology 1949, n. 48,
p.255-273.
- E. ROSSMAN
Mediastinal neurofibrosarcoma cau-
sing hypoglycemia.
AMA Archives of internal medecine,
29 janvier 1959.
- SCHOLZ, WOOLNER, PRIESTLEY
Hypoglycémie spontanée associée à
une tumeur fibrogénique.
Annals of internal medecine avril
1959.
- J.C. SELLMAN, G.T. PERKOFF, F.C. NULL,
J.R. KIMMEL, F.H. TYLER
Hypoglycemia associated with massive
intra-abdominal mesothelial-cell
sarcoma.
New England journal of medecine, 23
avril 1959, p.847-852.

- SKILLERN, Mc CORMACK, HEMLETT et G. CRILE
Hyperinsulinism due to islet-cells
tumors simulating sarcoma.
Diabetes 3, 133, 1954.
- SILVIS and SIMON
Hypoglycémie marquée associée à des
tumeurs non pancréatiques.
New-England journal of medecine
5 janvier 1956, 254, n.I, p.14-17.
- WHITNEY Ph. and MASSEY M.D.
Apparent insulin activity in a fi-
brosarcoma associated with sponta-
neous hypoglycemia.
Clinical endocrinology and metabolism,
mai 61, n. 5, vol.21.
- ZOLLNER S. et WINKELBAUER A.
Intrathorakaler tumor mit spontan hypo-
glykämie.
Klin. med. 1958, 13, p.289-296.

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

